Flash Notes

Pharmacology | Glucocorticoids & Mineralocorticoids

عشان كده ادى 0.8.

نبص بقي علي الـintermediate:

فيه prednisone وprednisolone مكتوب جنبهم 4 و0.8؛ يعنى هما أقوى من الـcortisol ٤ مرات كـgluco، كـanti-inflammatory، لكن ٨ من عشرة من شغله كـminerало، يعنى بيحوش ميه وملح أقل شوية من الكورتيزول.
والاتنين زى بعض لأن الـprednisone بيتحول كله لـprednisolone فمفيش فرق بين الإتنين.

الـmethyl-prednisone مكتوب جنبه gluco 5 وminerało 0.5، يعنى أقوى من الـcortisol كـanti-inflammatory ٥ أضعاف، ويحوش ميه وملح نصف اللي بيحوشه الكورتيزول.

الدوا اللي شبهه اسمه triamcinolone، واحد من الـfluorinated، مكتوب جنبه 5 وno، يعنى ٥ أضعاف شغله كـanti-inflammatory وملوش salt retaining property.
حتة إن فيه fluorine وفيه other chemical group لغت شغله كـmineralocorticoid.

Long acting:

المجموعة بتاعة long acting فيها betamethasone وdexamethasone، هما very powerful as anti-inflammatory، شغلهم ٢٥ مرة قد الـcortisol، وبردو بما إنهم fluorinated فمالهمش mineralocorticoid action.

الـfluorinated دول ينفعوا كـreplacement؟

يعنى واحد عنده Addison's disease سواء كان acute or chronic، ينفعوا دول؟ لأ، ليه؟
لإن الـreplacement لازم أدى حاجة تشتغل gluco & mineralo.

أمال دول ينفعونى إمتى بقي؟

فى كل الـactions التانية: عايز أعمل suppression لـinflammation، أقلل ACTH، يعالج immune disorder، هينفعونى كويس أوى، هيعالجوا من غير ما يحوشوا ميه ولا ملح ولا يرفعوا الضغط ولا يعملوا edema.

يقال إن prednisone بيتحول كله بنسبة ١٠٠% لـprednisolone وده بقى يحصله تكسير بعد كده.

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

ADRENOSTATICS

احتمالاتها أسئلة MCQ.

من اسمها كده بتقلل خروج الـcorticosteroids، بتقلل الـsynthesis والـrelease بتاع مجموعة الـglucocorticoids، ما دام انت بتقلل الـcortisone يبقى انت بتعالج مرض اسمه Cushing، يبقي these drugs are mainly used in Cushing syndrome.

كتاب القسم حب يفكرك إن فيه

نوعين من الـCushing:

فيه نوع اسمه ACTH-dependent ونوع اسمه ACTH-non dependent.

الـACTH-dependent مشكلته كلها فى إيه؟

إن الـACTH عالى فعمال يخلى الغدة تصنع وتـrelease الـcorticosteroids.

لكن النوع التانى more common clinically، مشكلته كلها فى الغدة نفسها، فيه adenoma or hyperplasia بتطلع كميات كبيرة من الـglucocorticoids، بيسموه ACTH-non dependent Cushing.

فى نوع الـACTH-dependent Cushing كل فكرتى أقلل الـrelease of ACTH، أقلل الـACTH من الـpituitary فأقلل اللى طالع من الـadrenal cortex.

عندنا دوايين:

1 - Cyproheptadine

دوا اسمه cyproheptadine إحنا سمعناه فى الجدول بتاع الـantihistaminics، كان من الجيل الأول اللى هو الـsedating، وكان ليه وظيفة كمان، إنه غير إنه بيقفل H لأ ده كمان anti-serotonin، ويمكن قلتلكوا إن الدوا ده كان مشهور أوى في مصر، كان اسمه triactin، كانوا بيدوه للأطفال اللى عندهم برد عشان هو antihistaminic أو anti-allergic، وكمان بينيم الأطفال ويزود الشهية، فكان دوا محبوب جدًا بيخلى الطفل ياكل كويس وينام.

هو بياكل كويس ليه؟

Anti-serotonin وanti-histaminic دول بيعلوا الشهية.
وبينام عشان هو sedating.

الدوا ده طلع إنه من الحاجات اللى بتقلل خروج الـACTH فبيستخدم فى علاج الـ ACTH-dependent Cushing syndrome.

2- Bromocriptine:

الدوا التانى مهم في المنهج، اسمه bromocriptine، بيقولوا عليه direct dopamine agonist، بيشتغل مباشرةً بالتحديد كده على receptor فى الـCNS اسمه D، الـD ده هنشرحه فى الـCNS، بس مبدئيًا كده هو موجود فى الـbasal ganglia وفى الـhypothalamus وموجود فى حتة اللى حضر الـGIT يفتكرها، فى الـCTZ بتاعة القئ دى.

طيب، أنا لما أدى دوا D_2 agonist أفكر فى إيه action كويس وإيه العيوب؟

هو بيقلل الـACTH، خلاص عرفناها دى، عشان كده عالج الـCushing.

لكن in general الـbromocriptine ليه استعمالات مليون مرة أحسن من ده، هو لما بيتاخد ويشغل الـD_2 فى الـCTZ بيقى ليه side effect مشهور، إيه هو؟
بيعمل nausea & vomiting.

لكن لما يشغل D_2 فى الـbasal ganglia؟

يبقى ده بيعالج الـparkinsonism لإنه كان عبارة عن dopamine قل بالنسبة للـacetyl choline.
يبقى الدوا ده هنسمعه فى الـCNS كـanti-parkinsonian.

مين فاكر علاقة الـdopamine بالـprolactin؟

الـdopamine هو prolactin inhibitory hormone (factor)، يبقى إمتى أدى bromocriptine؟ لما أحب أقلل الـprolactin، اللى هى بيسموها إيه فى الطب؟ hyperprolactinemia، اللى بتعمل فى الرجالة gynecomastia وفى الستات galactorrhea & amenorrhea.

النوع التانى اللى اسمه ACTH-independent Cushing syndrome فيه عندنا ٤ أدوية:

1- Mitotane:

أول دوا هو mitotane، من اسمه ممكن تفكر فى طريقة شغله، اسمه mitotane، يبقى ليه علاقة بالـmitosis، الدوا ده anti-mitotic، بيمنع انقسام الخلايا بتاعة الـadrenal cortex فيعالج الـCushing أو carcinoma of adrenal cortex.

2 & 3- Aminogltuthimide & Ketoconazole:

الدوا التانى والتالت شبه بعض فى الـmechanism، اسمهم aminoglutethimide وketoconazole، الاتنين بيعملوا inhibition من أول خطوة فى تصنيع الـsteroid hormones، كان أول خطوة بتبدأ بـcholesterol ويتحول لـintermediate compound اسمه pregnenolone وبعد كده يمشى فى سكة الـsex hormones وسكة الـglucocorticoids والـmineralocorticoids، يعنى بيطلع منه كل حاجة، فالدوايين دول بيمنعوا خطوة إن الـcholesterol يدى pregnenolone فبالتالى منعوا كل الـsteroid hormone synthesis.

الـketoconazole اللى يهمنى فيه غير إنه antifungal وإنه بيعالج الـCushing، يهمنى فيه إنه hepatic microsomal enzyme inhibitor وvery powerful، من أقوى الأدوية اللى بتعمل inhibition ع الـ hepatic microsomal enzymes، فبيعمل drug interactions كتيرة أوى.
مش مهم نعرف بقية عيوبه لكن هو بيعمل فى الرجالة gynecomastia، الـketoconazole لو اتاخد لفترة طويلة يجيلك الراجل يشتكى بمشاكل لأنه منع تكوين الـandrogens، هو منع تكوين الـsteroids بما فيها الـandrogens، فمشهور أوى عنه إنه من الأدوية اللى بتعمل gynecomastia.

هو hepatotoxic وكان موجود على شكل شامبو، كان مشهور أوى فى وقت من الأوقات، كان عبارة عن ketoconazole، كان بيشتغل كـantifungal لإن قشر الشعر ده نتيجة fungal infection، وكان من ضمن عيوبه لو وصل systemic يعمل مشاكل.

4- Mitopirone:

رابع دوا هو mitopirone أو metyrapone، هو نفس الدوا، ده بيمنع حاجة فى تكوين الـsteroid hormones، إنزيم اسمه 11-beta hydroxylase، بيمنع الإنزيم ده وبالتالى بيمنع تكوين الـsteroid hormones، والاستعمال الموجود إنه بيستخدم فى علاج الـCushing اللى ملوش علاقة بالـACTH.

MINERALOCORTICOIDS

كلمتين كده بسرعة عن الـmineralocorticoids، المجموعة دى فيها ٣ أسامى هنحفظهم عشان الـMCQ:

هرمون اسمه aldosterone، ده أشهر واحد وأقوى واحد كـmineralocorticoid، وهنسمع عن دوا تانى اسمه D.O.C.، هو اختصار Des-oxy corticosterone، وتالت وآخر دوا اسمه fludrocortisone.

1- Aldosterone

الـaldosterone ده طالع منين؟

من الـzona glomerulosa.

أنا اللى يهمنى فيه الآتى:

إنه very powerful كـmineralocorticoid، وشغله كـglucocorticoid مش مؤكد، يعنى مش عارفين إذا كان بيشتغل كـgluco ولا لأ، المهم إنه very powerful mineralocorticoid.

الـaldosterone بيشتغل على مكانين مهمين أوى، بيشتغل ع الـkidney وأماكن تانية أقل أهمية زى ما مكتوب عندنا فى الكتاب زى الـGIT والـ salivary glands والـsweat glands.

فى المكانين بيعمل نفس الحكاية، بيعمل reabsorption للصوديوم ومعاه ميه ويعمل secretion للبوتاسيوم فى المقابل و to less extent hydrogen، وممكن ينزل بدل الصوديوم اللى رجع ده شوية ammonium أو magnesium، لكن هو الأساس فيه إنه يرجع Na ومية ويعمل excretion للـK و H.

أنا اللى يهمنى بقى هو إيه

الـfactors affecting release of aldosterone؟

يعنى الـcortisone الـrelease بتاعه كان معتمد على hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis، ولما يطلع يعمل negative feedback والقصة دى.

الـaldosterone فى معظم الكتب is not mainly controlled by hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis، ملهوش دعوة بالـACTH، اللى بيتحكم فى خروج الـaldosterone حاجتين مهمين أوى: حاجة اسمها renin-angiotensin-aldosterone system وقد إيه K & Na واصلين للـzona glomerulosa.
لو الـNa قليل يطلع الهرمون ده عشان يرجع الـNa، ولو الـK عالى يطلع الهرمون عشان يقلله.

مين يفكرنا بقى بالـrenin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)؟

هو بدايته release of renin from juxta-glomerular apparatus of kidney، الـrenin ده هيعمل إيه؟ هيكسر الـangiotensinogen اللى طالع من الـliver إلى حاجة أصغر شوية اسمها angiotensin I، والاتنين مش بيشتغلوا.
الـangiotensin I عن طريق ACE يتحول لـactive metabolite اسمه angiotensin II.

بيشتغل إزاى الـangiotensin II؟

بيشتغل علي receptor اسمه AT وأهمها AT_1.

بيعمل كذا حاجة بقي:

Vasoconstriction، وبيشغل الـsympathetic، لكن اللى يهمنى النهاردة إنه بيزود synthesis & release of aldosterone from adrenal cortex.

أما تيجى تراجع افتكر مين الـantagonist اللى بيوقف شغل الـRAAS:

إما إنك توقف خروج الـrenin من الـkidney، أو إنك توقف الـACE، أو إنك تقفل الـreceptor AT_1 عن طريق الـARBs.

الكتاب هتلاقيه مركزلك ع الحاجات اللى بتنشط خروج الـrenin، أهم factor يزود الـrenin هى إنه يحصل نقص فى الـrenal blood flow (RBF)، أو الـfiltration rate أيًا كان السبب، ممكن يكون hypotension أو hypovolemia أو heart failure، فاكرين الـheart failure؟ كان بيحصل معاه إن الـRBF يقل ويقل الـGFR فيزيد الـrenin release.

منساش الصوديوم الواصل عند الـmacula densa قد إيه، وحاجة مهمة أوى وهى شغل الـsympathetic، فاكرين الـreceptors الموجودة على الـjuxta-glomerular apparatus؟ كانت β_1 لما تشتغل بشغل الـsympathetic تزود الـrenin release.

Dynamics:

الدوا ده بيشتغل إزاى؟

هو عامل زى الـcortisone، يعنى لو انت مذاكر cortisone يبقى كأنك بتعيد الـmechanism of action: بيشتغل بـgenomic و non genomic mechanisms.

الـnon genomic مش مهمة أوى، هو بيشتغل على cell membrane receptors ويزود حاجة اسمها Na-K^+ exchange، بيزود الـaction بتاعه عن طريق effect على cell membrane receptor.

المهم بقى هو الـgenomic، الـaldosterone هيعدى الـcell membrane عشان lipid soluble، يدخل بـ passive diffusion ويمسك فى cytoplasmic receptor، الـcomplex بقى activated، يدخل جوه الـnucleus ويمسك فى nuclear receptor ويعمل gene expression بس، هناك فى الـcortisone كان فيه gene expression or repression، ينشط تكوين protein أو يمنع، هنا بقى يعمل stimulation بس أو ما يسمى بالـgene expression.

هيكونلك إيه؟

Na^+ channels، يخلى الصوديوم يبقى reabsorbed فى الـcell membrane، ويكون إنزيم اسمه Na^+-K^+ ATPase اللى كان موجود فى القلب كمان بتاع الـdigitalis، فيه زيه بالظبط فى الـ distal convoluted tubules of the kidney.

وظيفته إيه الـNa^+/K^+ ATPase؟

باين من اسمه كده، يعنى هيكسر الـATP ويديك energy تعمل بيها exchange بين K^+ و Na^+، فهو هيزود تكوين

الإنزيم ده وهيزود الـreabsorption الـNa ويحصل secretion H & K، على الـGIT والـsalivary glands والـsweat glands هيحصل نفس الكلام، هيرجع ميه وملح وينزل بوتاسيوم، لكن التأثير ده ضعيف أوى.

كتاب القسم كاتب حاجة ملهاش معنى أوى وبتلخبطك، حاجة اسمها escape phenomenon:

الناس اللى عندهم hypervolemia وchronic يعنى بقالهم فترة كبيرة أوى الـblood volume عالى أوى، الخلايا بتاعة الـdistal tubule بتفقد إحساسها أو بتفقد الـresponse بتاعها للـaldosterone.

تفتكر ليه؟

لو فضل الـaldosterone شغال فى العيان اللى عنده hypervolemia هيفضل باستمرار الـblood volume بتاعه يزيد، يقال إنه مع الوقت الـprolonged or chronic hypervolemia تخلى خلايا الـDCT تبقى less responsive to aldosterone.

معناها إيه بقى إن الـaldosterone معادش شغال كويس؟

إن الميه والملح مش هيرجعوا فهينزلوا فى الـurine ويتحسن شوية الـblood volume، الحاجة الغريبة في الموضوع إنه بيستمر الـK excretion ومش بيقف، اللى بيقف شوية هو الـNa & water reabsorption، لكن البوتاسيوم بيظل يُفقد من أو يحصله secretion من الـDCT، البوتاسيوم بيفضل ينزل.

الفكرة إن الـaldosterone بييجى على الخلية دى ويشتغل على الـreceptor بتاعه فيروح عامل Na & water reabsorption، وينزل فى المقابل K، مع الـescape phenomenon الصوديوم والميه مبيرجعوش لكن بيفضل البوتاسيوم ينزل، escape هنا معناها الـescape reabsorption الـNa، ده بالنسبة للـaction بتاعه، ده بيحصل فى الـkidney بس مش بيحصل فى مكان تانى سواء GIT أو salivary gland أو غيرها ..

حكاية بقى أسباب الـhyperaldosteronism دى انت سمعتها زمان فى الـdiuretics:

فيه حاجة اسمها primary hyperaldosteronism، يعنى فيه عندنا hyperplasia أو adenoma فى الـ adrenal cortex نفسها فبتطلع aldosterone كتير.
وفيه secondary hyperaldosteronism، ودى more common، بيكون فيه مرض هو اللى معلى الـaldosterone، وفى الـdiuretics كان مكتوب نفس الأسباب: cardiac, renal or hepatic disease.

ليه الـcardiac disease يعلى الـaldosterone؟

لأنه لما يبقى عندى heart failure بالتحديد، مش أى مرض فى القلب، يبقى الـcardiac output قليل، يبقى الـrenal blood flow قليل، فيبدأ يحصل renin secretion كتير، والـrenin يطلعلك aldosterone فيعمل salt & water retention، دى اسمها secondary hyperaldosteronism.

فى الـkidney الأسباب ليها علاقة بالـalbumin، يبتدى الـalbumin يفوت وينزل فى الـurine فيحصل hypoalbuminemia وتتعوض عن طريق حاجة تزود الـblood volume عن طريق الـaldosterone.

الـliver غالبًا عن طريق إنى مش عارف أكسر الـaldosterone، لو عندى liver disease مش هعمل metabolism كويس للـaldosterone فيبدأ يزيد شوية، لكن الـrenal زى ماقلنا بتبقى بسبب تانى، غالبًا حصل loss of albumin فى الـurine، يعنى حصل albuminuria، ودى بتعمل hypoalbuminemia ومعناها إن فيه مشكلة فى الـ blood volume، فيبتدى يـcompensate بإنه يطلع شوية renin زيادة.

علاج الـhyperaldosteronism إيه؟

واحد منفخ كده عشان عنده aldosterone عالى، هديله spironolactone، وكان فيه دوا تانى أحسن منه للناس اللى حضرت الـkidney، دوا اسمه eplerenone، كان antagonist للـaldosterone، بيعمل نفس شغل الـspironolactone بس مكانش steroid، عشان كده كان بيحل مشكلة الـgynecomastia اللى عملها الـspironolactone.

الـspironolactone ده لما بيتاخد كـdiuretic كتير فى الرجالة هو شكل الـsteroid، فكان بيعمل anti-androgenic action فيعمل gynecomastia، طلعوا دوا اسمه eplerenone مبيعملش كده، بيعمل نفس الـeffect كـdiuretic لكن without gynecomastia.

الـaldosterone نفسه كدوا مش بيستخدم أوى، لكن بنستخدم أدوية شبهه أو أدوية antagonistic ليه.

كتاب القسم كاتب الحاجات اللى بتزود الـaction:

مكتوب the effect of aldosterone بيزيد بايه وبيقل بايه، طبعًا أشهر حاجة تزود الـaldosterone كـeffect هى الهرمونات اللى إحنا خلصناها اللى ليها mineralocorticoid action زى الـcortisol، كان بيعمل action سميناه mineralocorticoid action اللى هو aldosterone-like، ياريت نكتب جنبهم estrogen، ده من الحاجات اللى بتعلى شغل الـaldosterone وتخليه يحوش ميه وملح كتير؛ عشان كده لما ناخد حبوب منع الحمل هقولك إن من ضمن عيوبهم salt & water retention وبيعلوا الضغط ويعملوا edema وheart failure وكل حاجة، يبقى دول من الأدوية اللى بتزود الـaction aldosterone.

فاكرين دوا اسمه carbenoxolone؟

كان فيه حاجة فى الـpeptic ulcer اسمها mucosal protective agents، وقلنا ساعتها إن تركيبته aldosterone-like، اللى هو بتاع العرقسوس، ده لما كان بيتاخد فى القرحة كان يعالجها بس يحوش ميه وملح ويعمل مشكلة hypervolemia وhypertension وedema، يبقى ده بيزود شغل الـaldosterone.

اللى بيعاكس بقى شغل الـaldosterone مجموعة الـdiuretics اللى اسمها aldosterone antagonists، سواء كان spironolactone أو eplerenone، وكمان معاهم progesterone، ده من الهرمونات اللى تخلى الميه والملح ينزلوا، عكس الـestrogen اللى كان بيعمل salt & water retention.

2- Des-oxy corticosterone (DOC)

ده مكتوب عنه إنه pure mineralocorticoid، مبيشتغلش خالص كـimmunosuppressive ولا كـanti-inflammatory ولا أى حاجة زى الكورتيزول، هو أضعف أوى من الـaldosterone، مكتوب فى الكتاب إنه 1/100 من قوة الـaldosterone كـsalt & water retention، امتى بيتاخد بقى؟ باخده عشان أعوض بيه نقص الـmineralocorticoids فى حالات الـAddison's disease.

الدوا ده مشكلته إنه بيتكسر تمامًا فى الـliver فى الـpass ١ٍ، يبقى مينفعش يتاخد orally، فيه عندنا ٣ طرق: يتاخد sublingual أو intramuscular أو حاجة مش عارف سمعتوها قبل كده ولا لأ اسمها subcutaneous pellet implantation، اللى هى أزرع أقراص صغيرة كده تحت الجلد، نعمل فتحة على الجلد ونحط الأقراص أو الكبسولات ونخيط عليها ونسيبها، بتعمل نوع من الـsustained release effect، مكتوب إنهم بيتاخدوا كل ٦ شهور، دى طريقة حلوة عشان نضمن الـcompliance، بدل العيان ما ياخد كل يوم جرعة من الدوا بالحقنة ولا مش عارف إيه، لأ هياخدها فترة ٦ شهور.

فيه مشتق كده شبهه اسمه des-oxy corticosterone acetate (DOCA)، ده بيتاخد IM كل شهر، يعنى الحقنة الواحدة بتتخزن فى العضلات ويحصلها release على مدى شهر.

Fludrocortisone -3

ده الدوا الأخير اللى هو أقوى واحد فيهم، ده synthetic، مش موجود فى الجسم، وده بيشتغل كـmineralocorticoid ١٢٥ مرة قد الـcortisol، وبردو بيشتغل كـglucocorticoid يعنى anti-inflammatory ١٠ مرات أقوى من الكورتيزول، مش مهم الجرعة، لكن الميزة اللي فيه إنه بيتاخد oral.